

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 679 451

(21) N° d'enregistrement national :

91 09245

(51) Int CP : A 61 K 9/30

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 22.07.91.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 29.01.93 Bulletin 93/04.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES PROGRAPHARM
Société anonyme — FR.

(72) Inventeur(s) : Cousin Gérard, Bruna Etienne et
Gendrot Edouard.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud.

(54) Comprimé multiparticulaire à délitement rapide.

(57) Comprimé multiparticulaire à délitement rapide dont le
mélange d'excipients est propre à conférer une vitesse de
délitement telle que sa désagréation dans la cavité buc-
cale se produit en un temps extrêmement court et notam-
ment inférieur à 60 secondes, caractérisé par le fait que la
substance active est présente sous la forme de microcristaux
enrobés ou de microgranules enrobés ou non.

FR 2 679 451 - A1



COMPRIME MULTIPARTICULAIRE A DELITEMENT RAPIDE

L'invention a pour objet un comprimé multiparticulaire à délitement rapide qui constitue une forme galénique pour administration orale et dont la vitesse de délitement est telle que, lorsqu'il est placé dans la cavité buccale et notamment sur la langue, il se désagrège en moins de 60 secondes pour fournir avec la salive présente une suspension aisée à avaler.

La vitesse de délitement est obtenue grâce à un mélange d'excipients qui comporte généralement un agent désintégrant pouvant être constitué par une carboxyméthylcellulose et un agent gonflant pouvant être constitué par de l'amidon modifié.

La substance active est mélangée aux excipients dont il vient d'être question, l'ensemble étant mis sous forme de comprimé après addition d'un agent lubrifiant tel que, par exemple, le stéarate de magnésium.

La Société Demanderesse a le mérite d'avoir trouvé qu'il était possible, de façon inattendue et surprenante, de faire comporter à un comprimé multiparticulaire à délitement rapide tel que défini plus haut, la substance active sous la forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés ou non; ainsi, le praticien dispose d'un comprimé multiparticulaire à délitement rapide propre à faciliter l'absorption par le patient de substances actives les plus diverses et notamment celles dont le goût est particulièrement désagréable et de permettre l'absorption desdites substances actives sous des caractéristiques aussi diverses que la gastrorésistance et la libération contrôlée, les microcristaux enrobés et les microgranules enrobés ou non conservant, après mise sous forme de comprimé multiparticulaire, leurs propriétés initiales dont notamment le masquage du goût, la gastrorésistance et la libération contrôlée du principe actif.

En conséquence, le comprimé multiparticulaire à

délitement rapide conforme à l'invention, qui est à usage humain et vétérinaire et dont le mélange d'excipients est propre à lui conférer une vitesse de délitement telle que sa désagrégation dans la cavité buccale se produit en un
5 temps extrêmement court et notamment inférieur à 60 secondes, est caractérisé par le fait que la substance active est présente sous la forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés ou non et à action modifiée ou non.

Selon un mode de réalisation avantageux du susdit comprimé, le mélange d'excipients comprend deux ou plusieurs agents désintégrant du type carboxyméthylcellulose ou PVP réticulé insoluble, un ou plusieurs agents gonflants pouvant être constitués par une carboxyméthylcellulose, un amidon, un amidon modifié, par exemple un
10 amidon carboxyméthylé, ou une cellulose microcristalline, et un sucre de compression directe constitué par exemple de 92% de dextrose.

Selon un mode de réalisation avantageux, les comprimés conformes à l'invention, dans lesquels la substance active est présente sous forme de microcristaux enrobés, comportent, à titre de substance active, au moins l'une de celles du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les
20 immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les
25
30
35

myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les
5 antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, les
10 comprimés conformes à l'invention, dans lesquels la substance active est présente sous la forme de microgranules enrobés ou non à action modifiée ou non, comportent, à titre de substance active, au moins l'une de celles du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les
15 antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les
20 antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les
25 antimigraineux, les médicaments influençant la cohabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les
30 antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

L'usage du comprimé conforme à l'invention est

particulièrement pratique du fait qu'il est d'une très grande facilité d'utilisation pour tous les utilisateurs. Il peut être pris dans toutes conditions (travail, voyage et autres), sans verre ni eau. C'est une forme pharmaceutique "ambulatoire" qui peut remplacer avantageusement de nombreuses formes pharmaceutiques telles que les sachets, comprimés effervescents, ampoules buvables, gélules, comprimés traditionnels et autres.

Sa grande facilité d'administration est particulièrement intéressante lorsqu'il s'agit de faire absorber une substance thérapeutique par de jeunes enfants ou des personnes âgées, populations présentant souvent des difficultés de déglutition, c'est-à-dire conservant le médicament dans la bouche sans arriver à l'avaler. Contrairement au comprimé traditionnel ou à la gélule, le comprimé conforme à l'invention présente chez ces sujets un avantage de sécurité car, dès son introduction dans la bouche, il offre une protection thérapeutique.

D'autre part, il est important de souligner que, même avalé directement avec l'aide d'un peu d'eau par exemple, ce comprimé conserve sa rapidité de délitement dans l'estomac. Ce type d'administration ne poserait donc, lui non plus, aucun problème de sécurité.

De plus, le comprimé faisant l'objet de l'invention présente un grand avantage par rapport aux comprimés ou gélules simples. En effet, jusqu'à ce jour, les personnes devant avaler un comprimé ou une gélule dans des conditions telles que celles évoquées ci-dessus (travail, voyage, sans eau ni verre), l'avalaien sans eau, ce qui est dangereux car alors le comprimé ou gélule peut se bloquer dans l'oesophage et causer ainsi un retard important dans l'absorption du principe actif ou même une ulcération au niveau de l'oesophage. De même, le fait que, d'une part, le principe actif soit enrobé et, d'autre part, qu'il se présente sous forme multiparticulaire, empêche les principes actifs agressifs de provoquer des

ulcérations de la muqueuse oesophagienne ou gastrique, phénomène parfois causé par certaines formes pharmaceutiques monolithiques, surtout lorsque le patient parvient à les avaler avec peu ou pas d'eau.

5 Un autre avantage réside dans le fait que le comprimé conforme à l'invention ne présente pas les inconvénients bien connus des comprimés effervescents qui sont par exemple le goût qui est très désagréable à l'enfant, la teneur élevée en sodium qui est gênante pour les patients soumis à un régime désodé et la nécessité de
10 disposer d'eau et d'un verre pour son administration.

De plus, il permet la formulation de certains principes actifs qui ne se prêtent pas à une dissolution extracorporelle préalable et qui ne peuvent donc être
15 envisagés que sous forme sèche, ce qui exclut leur emploi dans les comprimés effervescents; par conséquent, le comprimé de la présente invention présente tous les avantages des formes sèches, à savoir la stabilité et la facilité de conditionnement et de conservation.

20 D'autre part, cette nouvelle forme pharmaceutique peut contenir deux ou plusieurs principes actifs habituellement incompatibles sans altérer leur stabilité.

Un autre avantage du comprimé conforme à l'invention est de permettre l'ingestion par le patient de doses
25 de principe actif plus importantes que par le passé. En effet, le comprimé ne devant pas être avalé dans sa forme initiale mais après délitement dans la cavité buccale, sa taille peut être supérieure à celle d'une forme pharmaceutique classique devant être avalée sans gêner la
30 prise du médicament.

Enfin, le comprimé conforme à l'invention présente tous les avantages des particules enrobées permettant d'obtenir notamment un masquage de goût, un caractère gastro-résistant, une libération prolongée ainsi que tous
35 les avantages des formes multiparticulaires à action modifiée ou non, à savoir une grande surface d'échange, la

dispersion, moins de variations inter- et intra-individuelles, un effet très atténué de la vidange gastrique, du temps de transit intestinal, du pH dans le tube digestif, de la viscosité et donc de la nourriture et de la position du corps, sans manifestations toxiques locales.

Pour préparer les comprimés multiparticulaires à délitement rapide conformes à l'invention, on procède comme suit ou de façon analogue.

Dans le cas où la substance active est présente sous forme de microcristaux enrobés, on peut procéder comme indiqué ci-après.

Les microcristaux sont enrobés par un procédé en lui-même connu tel que, par exemple, le procédé en lit d'air fluidisé, la coacervation, la microencapsulation.

Le mélange d'excipients est alors préparé par granulation préalable par voie sèche ou humide.

Puis, les microcristaux enrobés sont mélangés à sec avec le mélange d'excipients avant d'être comprimés.

Pour la préparation du comprimé conforme à l'invention dans lequel la substance active est présente sous forme de microgranules enrobés ou non, on peut procéder comme indiqué ci-après.

Le principe actif est mis sous forme de microgranules par un procédé en lui-même connu tel que, par exemple, l'extrusion-sphéronisation, la fabrication en turbine, le lit d'air fluidisé et autres.

Une fois obtenus, ces microgranules sont éventuellement enrobés en turbine ou lit d'air fluidisé.

Le mélange d'excipients est alors préparé par granulation préalable par voie sèche ou humide.

Puis, les microgranules enrobés ou non sont mélangés à sec avec le mélange d'excipients avant d'être comprimés.

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples qui suivent et qui ne sont pas limitatifs mais relatifs à des modes de réalisation avantageux de l'inven-

tion.

EXEMPLE 1

Comprimé multiparticulaire à délitement rapide à base de cristaux enrobés de paracétamol.

5 On se propose de préparer des comprimés conformes à l'invention constitués comme suit.

Formule:

	paracétamol (dont 6% d'éthylcellulose).	530 mg
	sucres de compression directe.	160 mg
10	cellulose microcristalline.	90 mg
	polyvinylpyrrolidone réticulée.	60 mg
	carboxyméthylcellulose sodique.	50 mg
	silice colloïdale	6 mg
	lubrifiant.	4 mg
15	édulcorant.	25 mg
	arômes.	15 mg
	trisilicate de magnésium.	50 mg
	Total	990 mg

20 Pour préparer ce comprimé, on procède comme suit.

On met les cristaux de paracétamol dans un appareil à lit d'air fluidisé et on pulvérise une solution d'éthylcellulose dans un mélange éthanol/acétone.

25 On tamise tous les excipients et on homogénéise le paracétamol enrobé avec les excipients dans un mélangeur à sec.

On procède à la répartition et à la mise en forme sur comprimeuse équipée de poinçons de diamètre 15 mm et rayon de courbure 20 mm.

30 La pression exercée est de 16 KNewtons ± 1 . La dureté des comprimés obtenus est de 100 Newtons ± 10 . Le temps de désagréation dans la bouche est de 35 à 45 secondes.

EXEMPLE 2

35 Comprimé multiparticulaire à délitement rapide à base de microgranules.

Formule:

	microgranules à libération prolongée de		
	propranolol (dont 160 mg de propranolol). . .	250	mg
	sucres de compression directe.	80	mg
5	cellulose microcristalline.	45	mg
	polyvinylpyrrolidone réticulée.	30	mg
	carboxyméthylcellulose sodique.	25	mg
	silice colloïdale	3	mg
	lubrifiant.	2	mg
10	édulcorant.	12,5	mg
	arômes.	7,5	mg
	trisilicate de magnésium.	25	mg
	Total	480	mg

15 On fabrique le comprimé par tamisage de tous les excipients, suivi d'une homogénéisation des microgranules de propranolol avec les excipients dans un mélangeur à sec, puis d'une répartition et mise en forme sur compresseuse rotative équipée de poinçons de diamètre 12 mm et

20 rayon de courbure 11 mm.

La pression exercée est de 16 KNewtons ± 1 . La dureté des comprimés obtenus est de 70 Newtons ± 10 . Le temps de désagréation dans la bouche est de 45 secondes.

25 En suite de quoi on dispose d'un comprimé multiparticulaire à délitement rapide dont la constitution et le procédé de fabrication résultent suffisamment de ce qui précède pour qu'il soit inutile d'insister à ce sujet et à propos duquel il est rappelé que

30 - c'est un comprimé qui allie l'apport d'une technologie de haut niveau (contrôle de la libération, de la gastrorésistance, masquage du goût du principe actif) à une grande sécurité d'utilisation due à sa forme multiparticulaire par l'intervention de l'enrobage dans son

35 procédé de fabrication et au fait que son délitement soit assuré dans la cavité buccale,

- il constitue et permet une forme ambulatoire pouvant être adaptée à un grand nombre de principes actifs et à de forts dosages, ce qui auparavant n'existait pas,
- 5 - il offre une grande souplesse d'utilisation, la même forme pharmaceutique pouvant être délitée dans la bouche, dans un verre d'eau ou dans de la nourriture liquide ou semi-liquide, comme par exemple dans le yaourt pour les enfants ou nourrissons, ou dans la nourriture animale dans le cas d'un usage vétérinaire,
- 10 - il constitue une seule et même forme pharmaceutique qui peut être prescrite à des personnes nécessitant des doses tout à fait variées; en effet, il peut être utilisé pour un principe actif donné dans son dosage maximal et être fabriqué de manière à être sécable en
- 15 un ou plusieurs endroits de façon à pouvoir être administré dans sa totalité ou selon l'âge et les symptômes du patient, sous forme d'une partie divisible fonction de la forme du poinçon, étant souligné que le fait de pouvoir obtenir un comprimé multiparticulaire sécable n'était pas évident,
- 20 - il constitue, par conséquent, une forme pharmaceutique pouvant convenir à tous car elle offre une grande variété de moyens d'administration et de dosages, ce qui présente un avantage économique certain.

25 Le fait qu'un seul produit puisse permettre, d'une part, des modes d'administration divers habituellement permis par plusieurs formes pharmaceutiques et, d'autre part, puisse générer plusieurs posologies habituellement obtenues en créant divers dosages (comprimés ou gélules de

30 différentes concentrations par exemple) est un avantage économique primordial.

En effet, au niveau industriel, cela se traduit par une seule ligne de fabrication au lieu de plusieurs lignes de fabrication correspondant chacune à chaque

35 dosage et à chaque forme pharmaceutiques retenus.

REVENDECATIONS

1. Comprimé multiparticulaire à délitement rapide dont le mélange d'excipients est propre à conférer une vitesse de délitement telle que sa désagrégation dans la cavité buccale se produit en un temps extrêmement court et notamment inférieur à 60 secondes, caractérisé par le fait que la substance active est présente sous la forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés ou non.
2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le mélange d'excipients comprend deux ou plusieurs agents de désintégration, un ou plusieurs agents gonflants ou solubles.
3. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le mélange d'excipients comprend deux ou plusieurs agents de désintégration du type carboxyméthyl-cellulose ou PVP réticulé insoluble, un ou plusieurs agents gonflants du type amidon, amidon modifié ou cellulose microcristalline et un sucre de compression directe.
4. Comprimé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé par le fait qu'il peut être délité dans la bouche, dans un verre d'eau ou dans de la nourriture liquide ou semi-liquide, comme par exemple du yaourt lorsqu'il s'agit d'un usage pédiatrique ou de la nourriture pour animaux lorsqu'il s'agit d'un usage vétérinaire.
5. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'il comporte, sous forme de microcristaux enrobés, au moins l'une des substances du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les

suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

6. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'il comporte, sous forme de microgranules enrobés, au moins l'une des substances du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les

2679451

12

mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques,
les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques,
les extraits de végétaux, les agents de contraste.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2679451

N° d'enregistrement
national

FR 9109245
FA 459717

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 281 200 (GIST BROCADES N.V.) * Revendications 1,11,14; page 4, lignes 17-19; page 4, ligne 43 - page 5, ligne 2; page 5, lignes 13-17,31-39 *	1-6
Y	EP-A-0 408 273 (E.R. SQUIBB & SONS) * Revendications 1,3;; page 3, lignes 6-15; page 4 *	1-6
Y	EP-A-0 255 002 (ALFA FARMACEUTICI S.p.A.) * Revendications 1,3,5; page 3, lignes 1-10 *	1-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A 61 K
Date d'achèvement de la recherche 28-01-1992		Examineur VENTURA AMAT A.
<p align="center">CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>* : membre de la même famille, document correspondant</p>		